

⑧ BUNDESREPUBLIK

DEUTSCHLAND



DEUTSCHE
PATENTAMT

⑫ Offenlegungsschrift

⑬ DE 41 18 173 A 1

⑮ Int. Cl. 5:

C 07 D 333/24

A 61 K 31/38

B4

DE 41 18 173 A 1

BEST AVAILABLE COPY

⑯ Aktenzeichen: P 41 18 173.5
⑰ Anmeldetag: 3. 8. 91
⑱ Offenlegungstag: 10. 12. 92

② Anmelder:

Rhône-Poulenc Rorer GmbH, 5000 Köln, DE

③ Vertreter:

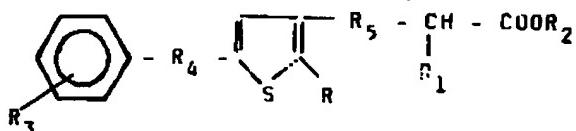
Hauck, H., Dipl.-Ing. Dipl.-Wirtsch.-Ing., 8000 München; Graafls, E., Dipl.-Ing., 2000 Hamburg; Wehnert, W., Dipl.-Ing., 8000 München; Döring, W., Dipl.-Wirtsch.-Ing. Dr.-Ing., 4000 Düsseldorf; Beines, U., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat., Pat.-Anwälte, 4050 Mönchengladbach

④ Erfinder:

Kuhl, Peter, Dipl.-Biol. Dr., 5000 Köln, DE; Hilball, Gerd, Dipl.-Chem. Dr., 5024 Pulheim, DE; Labaudinière, Richard, Dipl.-Chem. Dr., Charenton, FR

⑤ [5-(ω Arylalkyl)-3-thienyl]alkansäuren, ihre Salze und/oder ihre Derivate

⑥ Es werden neue [5-(ω -Arylalkyl)-3-thienyl]alkansäuren, ihre Salze und/oder ihre Derivate der allgemeinen Formel I



sowie Herstellungsverfahren und die Verwendung dieser Verbindungen als pharmazeutisches Präparat beschrieben.

DE 41 18 173 A 1

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Alkansäuren, ihre Salze und/oder ihre Derivate sowie entsprechende Verfahren zur Herstellung derartiger Verbindungen und derartige Verbindungen aufweisende pharmazeutische Präparate.

Leukotrien B₄ (LTB₄) wurde 1979 als Metabolit der Arachidonsäure entdeckt (B. Samuelson et al, Prostaglandins 19, 645 (1980); 17, 785 (1979)). Bei der Biosynthese wird durch das Enzym 5-Lipoxygenase zunächst als zentrales Zwischenprodukt das Leukotrien A₄ gebildet, das dann durch eine spezifische Hydrolase in das LTB₄ umgewandelt wird.

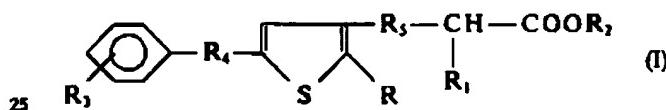
10 LTB₄ ist ein wichtiger Entzündungsmediator für entzündliche Krankheiten, bei denen Leukozyten in das erkrankte Gewebe einwandern (The Leukotrienes, Chemistry and Biology eds. L.W. Chakrin, D.M. Bailey, Academic Press 1984; J.W. Gillard et al, Drugs of the Future 12, 453 (1987); B. Samuelson et al, Science 237, 1171 (1987); C.W. Parker, Drug Development Research 10, 277 (1987)).

Bisher waren als LTA₄-Hydrolasehemmer lediglich LTA₃ (J.F. Evans et al, J. Biol. Chem. 260, 10 966 – 10 970 (1985)) und LTA₃-Derivate (J. F. Evans et al, Prostaglandins, Leukotriens and Medicine 23, 167 ff (1986)) bekannt.

Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neue Alkansäuren, ihre Salze und/oder ihre Derivate der angegebenen Art zur Verfügung zu stellen.

Diese Aufgabe wird durch [5-(ω -Arylalkyl)-3-thienyl]Alkansäuren, ihre Salze und/oder ihre Derivate der allgemeinen, nachstehend wiedergegebenen Formel I gelöst:

20



In dieser Formel I bedeuten:

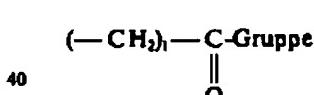
30 R Wasserstoff oder eine Methylgruppe;

R₁ Wasserstoff oder eine Methylgruppe;

R₂ Wasserstoff, eine Alkylgruppe, insbesondere eine Methyl- oder Ethylgruppe, eine Arylgruppe, insbesondere eine Phenylgruppe, oder ein Alkalimetall, insbesondere Natrium oder Kalium;

35 R₃ Wasserstoff, Halogen, eine Hydroxy-, eine Methoxy-, eine Trihalogenmethyl-, insbesondere eine Trifluormethyl-Gruppe, eine Nitro-, eine Amino- oder eine Alkylamino-Gruppe, insbesondere eine Dimethylamino- oder Methylaminogruppe;

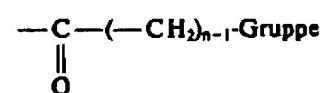
R₄ eine ($-\text{CH}_2\text{)}_m$ -Gruppe, eine ($-\text{CH}_2\text{)}_l\text{-CHOH}$ -Gruppe oder eine



mit m = 0–6 und l = 0–5; und

R₅ eine ($-\text{CH}_2\text{)}_n$ -Gruppe eine $-\text{CHOH}-(-\text{CH}_2\text{)}_{n-1}$ -Gruppe oder eine

45



50

mit n = 3–6.

Insbesondere gehören zu den erfindungsgemäßen Alkansäuren allgemein Pentansäuren, Hexansäuren, Heptansäuren oder Octansäuren, vorzugsweise die nachfolgend aufgeführten speziellen Pentan-, Hexan-, Heptan- oder Octansäuren.

55 5-(5-Benzyl-3-thienyl)-pentansäure

6-(5-Benzyl-3-thienyl)-hexansäure

7-(5-Benzyl-3-thienyl)-heptansäure

60 8-(5-Benzyl-3-thienyl)-octansäure

5-[5-(2-Phenylethyl)-3-thienyl]-pentansäure

6-[5-(2-Phenylethyl)-3-thienyl]-hexansäure

7-[5-(2-Phenylethyl)-3-thienyl]-heptansäure

8-[5-(2-Phenylethyl)-3-thienyl]-octansäure

65 5-[5-(3-Phenylpropyl)-3-thienyl]-pentansäure

6-[5-(3-Phenylpropyl)-3-thienyl]-hexansäure

7-[5-(3-Phenylpropyl)-3-thienyl]-heptansäure

8-[5-(3-Phenylpropyl)-3-thienyl]-octansäure

5-[5-(4-Phenylbutyl)-3-thienyl]-pentansäure	
6-[5-(4-Phenylbutyl)-3-thienyl]-hexansäure	
7-[5-(4-Phenylbutyl)-3-thienyl]-heptansäure	
8-[5-(4-Phenylbutyl)-3-thienyl]-octansäure	
5-[5-(5-Phenylpentyl)-3-thienyl]-pentansäure	5
6-[5-(5-Phenylpentyl)-3-thienyl]-hexansäure	
7-[5-(5-Phenylpentyl)-3-thienyl]-heptansäure	
8-[5-(5-Phenylpentyl)-3-thienyl]-octansäure	
5-(2-Methyl-5-benzyl-3-thienyl)-pentansäure	
6-(2-Methyl-5-benzyl-3-thienyl)-hexansäure	10
7-(2-Methyl-5-benzyl-3-thienyl)-heptansäure	
8-(2-Methyl-5-benzyl-3-thienyl)-octansäure	
5-[2-Methyl-5-(2-phenylethyl)-3-thienyl]-pentansäure	
6-[2-Methyl-5-(2-phenylethyl)-3-thienyl]-hexansäure	
7-[2-Methyl-5-(2-phenylethyl)-3-thienyl]-heptansäure	15
8-[2-Methyl-5-(2-phenylethyl)-3-thienyl]-octansäure	
5-[2-Methyl-5-(3-phenylpropyl)-3-thienyl]-pentansäure	
6-[2-Methyl-5-(3-phenylpropyl)-3-thienyl]-hexansäure	
7-[2-Methyl-5-(3-phenylpropyl)-3-thienyl]-heptansäure	
8-[2-Methyl-5-(3-phenylpropyl)-3-thienyl]-octansäure	20
5-[2-Methyl-5-(4-phenylbutyl)-3-thienyl]-pentansäure	
6-[2-Methyl-5-(4-phenylbutyl)-3-thienyl]-hexansäure	
7-[2-Methyl-5-(4-phenylbutyl)-3-thienyl]-heptansäure	
8-[2-Methyl-5-(4-phenylbutyl)-3-thienyl]-octansäure	
5-[2-Methyl-5-(5-phenylpentyl)-3-thienyl]-pentansäure	25
6-[2-Methyl-5-(5-phenylpentyl)-3-thienyl]-hexansäure	
7-[2-Methyl-5-(5-phenylpentyl)-3-thienyl]-heptansäure	
8-[2-Methyl-5-(5-phenylpentyl)-3-thienyl]-octansäure	
5-(5-Benzoyl-3-thienyl)-pentansäure	
6-(5-Benzoyl-3-thienyl)-hexansäure	30
7-(5-Benzoyl-3-thienyl)-heptansäure	
8-(5-Benzoyl-3-thienyl)-octansäure	
5-[5-(1-Oxo-2-phenylethyl)-3-thienyl]-pentansäure	
6-[5-(1-Oxo-2-phenylethyl)-3-thienyl]-hexansäure	
7-[5-(1-Oxo-2-phenylethyl)-3-thienyl]-heptansäure	35
8-[5-(1-Oxo-2-phenylethyl)-3-thienyl]-octansäure	
5-[5-(1-Oxo-3-phenylpropyl)-3-thienyl]-pentansäure	
6-[5-(1-Oxo-3-phenylpropyl)-3-thienyl]-hexansäure	
7-[5-(1-Oxo-3-phenylpropyl)-3-thienyl]-heptansäure	
8-[5-(1-Oxo-3-phenylpropyl)-3-thienyl]-octansäure	40
5-[5-(1-Oxo-4-phenylbutyl)-3-thienyl]-pentansäure	
6-[5-(1-Oxo-4-phenylbutyl)-3-thienyl]-hexansäure	
7-[5-(1-Oxo-4-phenylbutyl)-3-thienyl]-heptansäure	
8-[5-(1-Oxo-4-phenylbutyl)-3-thienyl]-octansäure	
5-[5-(1-Oxo-5-phenylpentyl)-3-thienyl]-pentansäure	45
6-[5-(1-Oxo-5-phenylpentyl)-3-thienyl]-hexansäure	
7-[5-(1-Oxo-5-phenylpentyl)-3-thienyl]-heptansäure	
8-[5-(1-Oxo-5-phenylpentyl)-3-thienyl]-octansäure	
5-[5-(1-Hydroxy-2-phenylethyl)-3-thienyl]-pentansäure	
6-[5-(1-Hydroxy-2-phenylethyl)-3-thienyl]-hexansäure	50
7-[5-(1-Hydroxy-2-phenylethyl)-3-thienyl]-heptansäure	
8-[5-(1-Hydroxy-2-phenylethyl)-3-thienyl]-octansäure	
5-[5-(1-Hydroxy-3-phenylpropyl)-3-thienyl]-pentansäure	
6-[5-(1-Hydroxy-3-phenylpropyl)-3-thienyl]-hexansäure	
7-[5-(1-Hydroxy-3-phenylpropyl)-3-thienyl]-heptansäure	
8-[5-(1-Hydroxy-3-phenylpropyl)-3-thienyl]-octansäure	55
5-[5-(1-Hydroxy-4-phenylbutyl)-3-thienyl]-pentansäure	
6-[5-(1-Hydroxy-4-phenylbutyl)-3-thienyl]-hexansäure	
7-[5-(1-Hydroxy-4-phenylbutyl)-3-thienyl]-heptansäure	
8-[5-(1-Hydroxy-4-phenylbutyl)-3-thienyl]-octansäure	
5-[5-(1-Hydroxy-5-phenylpentyl)-3-thienyl]-pentansäure	60
6-[5-(1-Hydroxy-5-phenylpentyl)-3-thienyl]-hexansäure	
7-[5-(1-Hydroxy-5-phenylpentyl)-3-thienyl]-heptansäure	
8-[5-(1-Hydroxy-5-phenylpentyl)-3-thienyl]-octansäure	
5-[5-(2-(4-Chlorophenyl)-ethyl)-3-thienyl]-pentansäure	
6-[5-(2-(4-Chlorophenyl)-ethyl)-3-thienyl]-hexansäure	65
7-[5-(2-(4-Chlorophenyl)-ethyl)-3-thienyl]-heptansäure	
8-[5-(2-(4-Chlorophenyl)-ethyl)-3-thienyl]-octansäure	

- 5-[5-[3-(4-Chlorphenyl)-propyl]-3-thienyl]-pentansäure
 6-[5-[3-(4-Chlorphenyl)-propyl]-3-thienyl]-hexansäure
 7-[5-[3-(4-Chlorphenyl)-propyl]-3-thienyl]-heptansäure
 8-[5-[3-(4-Chlorphenyl)-propyl]-3-thienyl]-octansäure
 5-[5-[4-(4-Chlorphenyl)-butyl]-3-thienyl]-pentansäure
 6-[5-[4-(4-Chlorphenyl)-butyl]-3-thienyl]-hexansäure
 7-[5-[4-(4-Chlorphenyl)-butyl]-3-thienyl]-heptansäure
 8-[5-[4-(4-Chlorphenyl)-butyl]-3-thienyl]-octansäure
 5-[5-[5-(4-Chlorphenyl)-pentyl]-3-thienyl]-pentansäure
 6-[5-[5-(4-Chlorphenyl)-pentyl]-3-thienyl]-hexansäure
 7-[5-[5-(4-Chlorphenyl)-pentyl]-3-thienyl]-heptansäure
 8-[5-[5-(4-Chlorphenyl)-pentyl]-3-thienyl]-octansäure
 5-[5-[2-(4-Methoxyphenyl)-ethyl]-3-thienyl]-pentansäure
 6-[5-[2-(4-Methoxyphenyl)-ethyl]-3-thienyl]-hexansäure
 7-[5-[2-(4-Methoxyphenyl)-ethyl]-3-thienyl]-heptansäure
 8-[5-[2-(4-Methoxyphenyl)-ethyl]-3-thienyl]-octansäure
 5-[5-[3-(4-Methoxyphenyl)-propyl]-3-thienyl]-pentansäure
 6-[5-[3-(4-Methoxyphenyl)-propyl]-3-thienyl]-hexansäure
 7-[5-[3-(4-Methoxyphenyl)-propyl]-3-thienyl]-heptansäure
 8-[5-[3-(4-Methoxyphenyl)-propyl]-3-thienyl]-octansäure
 5-[5-[4-(4-Methoxyphenyl)-butyl]-3-thienyl]-pentansäure
 6-[5-[4-(4-Methoxyphenyl)-butyl]-3-thienyl]-hexansäure
 7-[5-[4-(4-Methoxyphenyl)-butyl]-3-thienyl]-heptansäure
 8-[5-[4-(4-Methoxyphenyl)-butyl]-3-thienyl]-octansäure
 5-[5-[5-(4-Methoxyphenyl)-pentyl]-3-thienyl]-pentansäure
 6-[5-[5-(4-Methoxyphenyl)-pentyl]-3-thienyl]-hexansäure
 7-[5-[5-(4-Methoxyphenyl)-pentyl]-3-thienyl]-heptansäure
 8-[5-[5-(4-Methoxyphenyl)-pentyl]-3-thienyl]-octansäure
 5-[5-[2-(4-Hydroxyphenyl)-ethyl]-3-thienyl]-pentansäure
 6-[5-[2-(4-Hydroxyphenyl)-ethyl]-3-thienyl]-hexansäure
 7-[5-[2-(4-Hydroxyphenyl)-ethyl]-3-thienyl]-heptansäure
 8-[5-[2-(4-Hydroxyphenyl)-ethyl]-3-thienyl]-octansäure
 5-[5-[3-(4-Hydroxyphenyl)-propyl]-3-thienyl]-pentansäure
 6-[5-[3-(4-Hydroxyphenyl)-propyl]-3-thienyl]-hexansäure
 7-[5-[3-(4-Hydroxyphenyl)-propyl]-3-thienyl]-heptansäure
 8-[5-[3-(4-Hydroxyphenyl)-propyl]-3-thienyl]-octansäure
 5-[5-[4-(4-Hydroxyphenyl)-butyl]-3-thienyl]-pentansäure
 6-[5-[4-(4-Hydroxyphenyl)-butyl]-3-thienyl]-hexansäure
 7-[5-[4-(4-Hydroxyphenyl)-butyl]-3-thienyl]-heptansäure
 8-[5-[4-(4-Hydroxyphenyl)-butyl]-3-thienyl]-octansäure
 5-[5-[5-(4-Hydroxyphenyl)-pentyl]-3-thienyl]-pentansäure
 6-[5-[5-(4-Hydroxyphenyl)-pentyl]-3-thienyl]-hexansäure
 7-[5-[5-(4-Hydroxyphenyl)-pentyl]-3-thienyl]-heptansäure
 8-[5-[5-(4-Hydroxyphenyl)-pentyl]-3-thienyl]-octansäure
 5-Oxo-5-[2-methyl-5-(3-phenylpropyl)-3-thienyl]-pentansäure
 6-Oxo-6-[2-methyl-5-(3-phenylpropyl)-3-thienyl]-hexansäure
 7-Oxo-7-[2-methyl-5-(3-phenylpropyl)-3-thienyl]-heptansäure
 8-Oxo-8-[2-methyl-5-(3-phenylpropyl)-3-thienyl]-octansäure
 5-Oxo-5-[2-methyl-5-(4-phenylbutyl)-3-thienyl]-pentansäure
 6-Oxo-6-[2-methyl-5-(4-phenylbutyl)-3-thienyl]-hexansäure
 7-Oxo-7-[2-methyl-5-(4-phenylbutyl)-3-thienyl]-heptansäure
 8-Oxo-8-[2-methyl-5-(4-phenylbutyl)-3-thienyl]-octansäure
 5-Oxo-5-[2-methyl-5-(benzyl)-3-thienyl]-pentansäure
 6-Oxo-6-[2-methyl-5-(benzyl)-3-thienyl]-hexansäure
 7-Oxo-7-[2-methyl-5-(benzyl)-3-thienyl]-heptansäure
 8-Oxo-8-[2-methyl-5-(benzyl)-3-thienyl]-octansäure
 5-Oxo-5-[2-methyl-5-(phenylethyl)-3-thienyl]-pentansäure
 6-Oxo-6-[2-methyl-5-(phenylethyl)-3-thienyl]-hexansäure
 7-Oxo-7-[2-methyl-5-(phenylethyl)-3-thienyl]-heptansäure
 8-Oxo-8-[2-methyl-5-(phenylethyl)-3-thienyl]-octansäure
 5-Oxo-5-[2-methyl-5-(phenylpropyl)-3-thienyl]-pentansäure
 6-Oxo-6-[2-methyl-5-(phenylpropyl)-3-thienyl]-hexansäure
 7-Oxo-7-[2-methyl-5-(phenylpropyl)-3-thienyl]-heptansäure
 8-Oxo-8-[2-methyl-5-(phenylpropyl)-3-thienyl]-octansäure
 5-Oxo-5-[2-methyl-5-(phenylbutyl)-3-thienyl]-pentansäure
 6-Oxo-6-[2-methyl-5-(phenylbutyl)-3-thienyl]-hexansäure
 7-Oxo-7-[2-methyl-5-(phenylbutyl)-3-thienyl]-heptansäure
 8-Oxo-8-[2-methyl-5-(phenylbutyl)-3-thienyl]-octansäure

2-Methyl-5-[2-methyl-5-(2-phenylethyl)-3-thienyl]-pentansäure	
2-Methyl-6-[2-methyl-5-(2-phenylethyl)-3-thienyl]-hexansäure	
2-Methyl-7-[2-methyl-5-(2-phenylethyl)-3-thienyl]-heptansäure	5
2-Methyl-8-[2-methyl-5-(2-phenylethyl)-3-thienyl]-octansäure	
2-Methyl-5-[2-methyl-5-benzyl-3-thienyl]-pentansäure	
2-Methyl-6-[2-methyl-5-benzyl-3-thienyl]-hexansäure	
2-Methyl-7-[2-methyl-5-benzyl-3-thienyl]-heptansäure	
2-Methyl-8-[2-methyl-5-benzyl-3-thienyl]-octansäure	
2-Methyl-5-[2-methyl-5-(3-phenylpropyl)-3-thienyl]-pentansäure	
2-Methyl-6-[2-methyl-5-(3-phenylpropyl)-3-thienyl]-hexansäure	10
2-Methyl-7-[2-methyl-5-(3-phenylpropyl)-3-thienyl]-heptansäure	
2-Methyl-8-[2-methyl-5-(3-phenylpropyl)-3-thienyl]-octansäure	
2-Methyl-5-[2-methyl-5-(4-phenylbutyl)-3-thienyl]-pentansäure	
2-Methyl-6-[2-methyl-5-(4-phenylbutyl)-3-thienyl]-hexansäure	
2-Methyl-7-[2-methyl-5-(4-phenylbutyl)-3-thienyl]-heptansäure	15
2-Methyl-8-[2-methyl-5-(4-phenylbutyl)-3-thienyl]-octansäure	
2-Methyl-5-[2-methyl-5-(5-phenylpentyl)-3-thienyl]-pentansäure	
2-Methyl-6-[2-methyl-5-(5-phenylpentyl)-3-thienyl]-hexansäure	
2-Methyl-7-[2-methyl-5-(5-phenylpentyl)-3-thienyl]-heptansäure	
2-Methyl-8-[2-methyl-5-(5-phenylpentyl)-3-thienyl]-octansäure	20

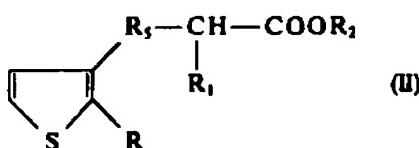
Bevorzugte Derivate der erfundungsgemäßen Alkansäure sind die Ester, insbesondere Methyl- oder Ethylester, der zuvor allgemein oder speziell aufgeführten Pentan-, Hexan-, Heptan- oder Octansäuren. Insbesondere gehören zu den beanspruchten Alkansäure-derivaten die nachfolgend aufgeführten Verbindungen:

2-Methyl-7-[2-methyl-5-(3-phenylpropyl)-3-thienyl]-7-oxoheptansäureethylester	25
2-Methyl-7-[2-methyl-5-(3-phenylpropyl)-3-thienyl]-7-oxoheptansäuremethylester	
7-(5-Benzyl-3-thienyl)heptansäuremethylester	
7-(5-Benzyl-3-thienyl)heptansäureethylester.	

Auch kann die erfundungsgemäß beanspruchte Alkansäure auch in Form eines Salzes, insbesondere eines Alkali- oder Erdalkalisalzes und vorzugsweise in Form eines Natrium- oder Kaliumsalzes, vorliegen. Besonders hervorzuheben sind hierbei die nachfolgend aufgeführten speziellen Salze:

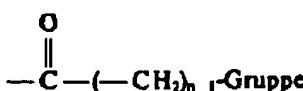
2-Methyl-7-[2-methyl-5-(3-phenylpropyl)-3-thienyl]-7-oxoheptansäure-Natriumsalz	35
2-Methyl-7-[2-methyl-5-(3-phenylpropyl)-3-thienyl]-7-oxoheptansäure-Kaliumsalz	
7-(5-Benzyl-3-thienyl)heptansäure-Natriumsalz	
7-(5-Benzyl-3-thienyl)heptansäure-Kaliumsalz	
8-(5-Benzyl-3-thienyl)octansäure-Natriumsalz	
8-(5-Benzyl-3-thienyl)octansäure-Kaliumsalz.	40

Die vorliegende Erfindung betrifft ferner Verfahren zur Herstellung der zuvor genannten Verbindungen. So sieht eine erste erfundungsgemäße Verfahrensvariante zur Herstellung der zuvor beschriebenen Verbindungen vor, daß man von der nachfolgend durch die allgemeine Formel II wiedergegebenen Thiophenalkansäureverbindung ausgeht.



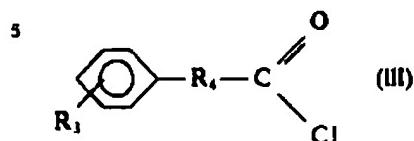
Hierbei bedeutet in der Formel II:

R Wasserstoff oder eine Methylgruppe;
R₁ Wasserstoff oder eine Methylgruppe;
R₂ eine Alkylgruppe, insbesondere eine Methyl- oder Ethylgruppe, oder eine Arylgruppe, insbesondere eine Phenylgruppe; und
R₃ eine (-CH₂)_n-Gruppe, eine -CHOH(-CH₂)_{n-1}-Gruppe oder eine



mit n = 3-6.

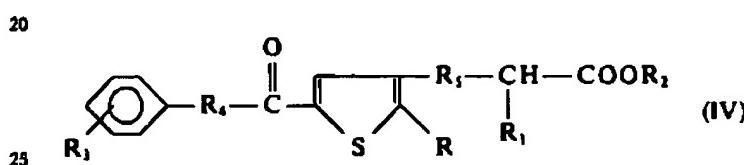
Diese Thiophenalkansäureverbindung der vorstehend wiedergegebenen Formel II wird dann in einer Friedel-Crafts-Reaktion mit einem Säurechlorid der allgemeinen Formel III acyliert.



10 In dieser Formel III bedeutet:

R₃ Wasserstoff, Halogen, eine Hydroxy-, eine Methoxy-, eine Trihalogenmethyl-, insbesondere eine Trifluormethyl-Gruppe, eine Nitro-, eine Amino- oder eine Alkylamino-Gruppe, insbesondere eine Dimethylamino- oder Methylaminogruppe;
R₄ eine ($-\text{CH}_2$)_n-Gruppe mit 1 = 0 – 5.

Der bei der zuvor beschriebenen Acylierung entstandene Ester der Formel IV



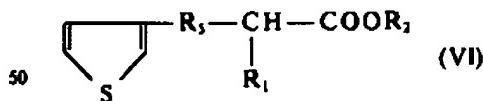
wird dann zur entsprechenden Alkansäure hydrolysiert, wobei in der Formel IV R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ sowie n und m die in den vorstehenden Formeln II und III angegebenen Bedeutungen haben.

Die zuvor beschriebene Friedel-Crafts-Acylierung wird vorzugsweise in Gegenwart von geeigneten Katalysatoren, z. B. Aluminiumchlorid oder Zinn-tetrachlorid in indifferenten Lösungsmitteln, wie beispielsweise Dichlormethan, Nitrobenzol oder Nitromethan, durchgeführt.

Eine weitere Ausgestaltung des erfindungsgemäßen Verfahrens sieht vor, daß man den zuvor beschriebenen Alkansäureester der Formel IV oder die hieraus hergestellte Alkansäure reduziert. Hierbei kann der Ester bzw. die Säure soweit reduziert werden, daß die Carbonylgruppe in 5-Stellung am Thiophenring in eine entsprechende CH₂-Gruppe umgewandelt wird. Besonders geeignet ist es bei dem erfindungsgemäßen Verfahren, wenn man diese vollständige Reduktion mit Hydrazin nach Wolff-Kishner oder Huang-Minlon durchführt. Hierbei wird diese Reduktion mit Hydrazin dann vorzugsweise in Gegenwart von Alkalihydroxid, wie beispielsweise Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid, in hochsiedenden Lösungsmitteln, wie beispielsweise Diglykol oder Triethylenglykol, bei Temperaturen zwischen 190°C und 200°C ausgeführt.

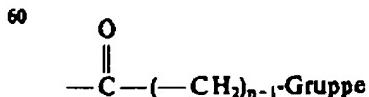
Ist hingegen eine Reduktion der in 5-Stellung am Thiophenring vorgesehenen Carbonylgruppe zur Hydroxygruppe erwünscht, so führt man vorzugsweise diese Reduktion unter den üblichen Bedingungen mit Natriumborhydrid durch.

Um solche Alkansäuren, Salze bzw. Derivate, die am Thiophenring in 2-Stellung nicht substituiert sind, herzustellen, sieht eine andere Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens vor, daß man von Thiophenverbindungen der nachfolgend wiedergegebenen Formel VI ausgeht.



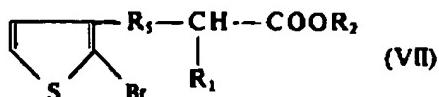
Hierin bedeuten

55 R₁ Wasserstoff oder eine Methylgruppe;
R₂ eine Alkylgruppe, insbesondere eine Methyl- oder Ethylgruppe, oder eine Arylgruppe, insbesondere eine Phenylgruppe;
R₅ eine ($-\text{CH}_2$)_n-Gruppe, eine $-\text{CHOH}-(-\text{CH}_2)_{n-1}$ -Gruppe oder eine



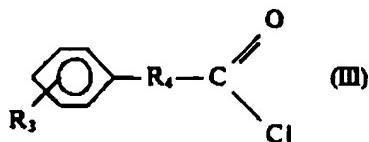
65 mit n = 3 – 6.

Diese Thiophenverbindung der Formel VI wird dann mit N-Bromsuccinimid zu einer Verbindung der allgemeinen Formel VII bromiert.



5

Anschließend acyliert man die Brom-Thiophenverbindung gemäß Formel VII mit einem Säurechlorid der nachstehend wiedergegebenen Formel III.



10

15

Hierbei bedeuten in der vorstehend wiedergegebenen Formel III

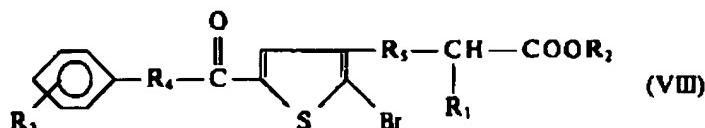
R₃ Wasserstoff, Halogen, eine Hydroxy-, eine Methoxy-, eine Trihalogenmethyl-, insbesondere eine Trifluormethyl-Gruppe, eine Nitro-, eine Amino- oder eine Alkylamino-Gruppe, insbesondere eine Dimethylamino- oder Methylaminogruppe; und

R₄ eine ($-CH_2$)_n-Gruppe mit 1 = 0—5.

20

Die durch diese Reaktion entstandene Verbindung der allgemeinen Formel VIII

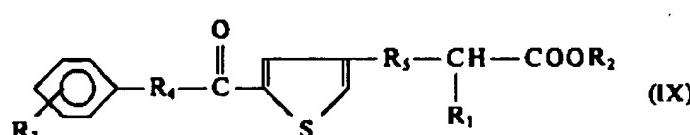
25



30

wird dann mit Zink in essigsaurer Lösung unter Ausbildung der entsprechenden, am Thiophenring in 2-Stellung nicht substituierten Thiophen-Verbindung der nachfolgenden Formel IX debromiert,

35



40

wobei R₁, R₂ und R₅ in den Formeln IX, VIII und VII die in der Formel VI angegebene Bedeutung und R₃ und R₄ die in der Formel III angegebene Bedeutung besitzen.

Der nach dem vorstehend beschriebenen Verfahren hergestellte Thiophenalkansäureester kann dann zur Herstellung des entsprechenden Salzes verseift, zur Herstellung der freien Säure hydrolysiert oder in beliebiger Weise zur Herstellung eines speziellen Esters umgeestert werden.

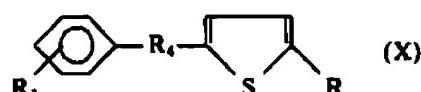
45

Um die Carbonylgruppe, die in Formel IX in 5-Stellung am Thiophenring vorgesehen ist, in eine $-CH_2$ -Gruppe zu reduzieren, bietet es sich an, hier eine Reduktion nach Wolff-Kishner oder Huang-Minlon mit Hydrazin durchzuführen, wie dies bereits vorstehend für andere Verbindungen beschrieben ist. Soll hingegen diese Reduktion nur bis zur entsprechenden Hydroxy-Gruppe durchgeführt werden, so wird vorzugsweise die Verbindung gemäß Formel IX mit Natriumborhydrid unter den üblichen Bedingungen hydriert.

50

Ist hingegen bei dem erfundungsgemäßen Verfahren die Herstellung von solchen Alkansäuren, Salzen bzw. Derivaten erwünscht, die am Thiophenring in 2-Stellung substituiert sind, so wird auf eine andere Verfahrensführung zurückgegriffen. Hierbei geht man von entsprechend in 2-Stellung am Thiophenring substituierten Aryl-hienylverbindungen der nachfolgend wiedergegebenen Formel X aus.

55



60

In dieser Formel X bedeuten

R eine Methylgruppe;

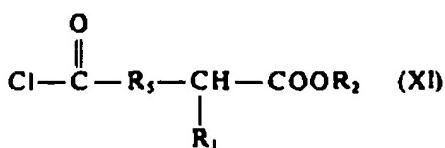
65

R₃ Wasserstoff, Halogen, eine Hydroxy-, eine Methoxy-, eine Trihalogenmethyl-, insbesondere eine Trifluormethyl-Gruppe, eine Nitro-, eine Amino- oder eine Alkylamino-Gruppe, insbesondere eine Dimethylamino- oder Methylaminogruppe; und

R₄ eine $(-\text{CH}_2)_m$ -Gruppe mit m = 0–6.

Diese Alkyarylthienylverbindung der vorstehend wiedergegebenen Formel X wird dann in einer Friedel-Crafts-Reaktion mit einem Säurechlorid der allgemeinen Formel XI acyliert.

5



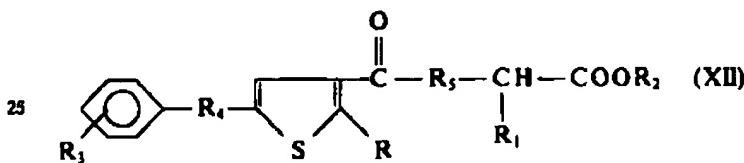
10

worin

- 15 R₁ Wasserstoff oder eine Methylgruppe;
 R₂ eine Alkylgruppe, insbesondere eine Methyl- oder Ethylgruppe, oder eine Arylgruppe, insbesondere eine Phenylgruppe; und
 R₅ eine $(-\text{CH}_2)_{n-1}$ -Gruppe mit n = 3–6 bedeuten.

Die bei dieser Umsetzung entstandene Verbindung der nachfolgenden Formel XII

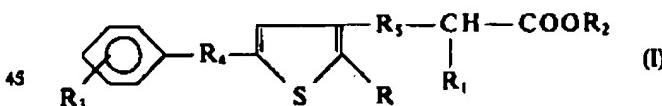
20



25 wird dann zur entsprechenden Säure hydrolysiert, wobei R, R₁, R₂, R₃, R₄ und R₅ in Formel XII die in den Formeln X und XI angegebenen Bedeutungen besitzen.

30 Um die in 3-Stellung am Thiophenring befindliche Carbonylgruppe zu reduzieren, besteht, wie bereits vorstehend beschrieben, die Möglichkeit, eine Reduktion mit Hydrazin in Gegenwart von Alkalihydroxyd nach Wolff-Kishner oder Huang-Minlon durchzuführen. Hierbei entsteht dann eine entsprechende CH₂-Gruppe. Des Weiteren kann diese Carbonylgruppe jedoch auch zur entsprechenden Hydroxy-Gruppe reduziert werden, wobei in diesem Fall eine Hydryrierung mit Natriumborhydrid durchgeführt wird. Selbstverständlich ist es möglich, die zuvor beschriebenen Reduktionen nicht nur an einer Säure sondern auch an einem Ester gemäß der vorstehend wiedergegebenen Formel XII durchzuführen.

35 Die vorliegende Erfindung betrifft desweiteren pharmazeutische Präparate, die als pharmazeutischen Wirkstoff mindestens eine Verbindung der nachfolgend wiedergegebenen Formel I neben üblichen pharmazeutischen Hilfs- und/oder Trägerstoffen enthalten.

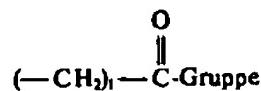


45

In der Formel I bedeuten

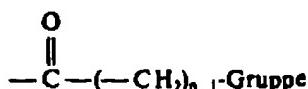
- 50 R Wasserstoff oder eine Methylgruppe;
 R₁ Wasserstoff oder eine Methylgruppe;
 R₂ Wasserstoff, eine Alkylgruppe, insbesondere eine Methyl- oder Ethylgruppe, eine Arylgruppe, insbesondere eine Phenylgruppe, oder ein Alkalimetall, insbesondere Natrium oder Kalium;
 R₃ Wasserstoff, Halogen, eine Hydroxy-, eine Methoxy-, eine Trihalogenmethyl-, insbesondere eine Trifluormethyl-Gruppe, eine Nitro-, eine Amino- oder eine Alkylamino-Gruppe, insbesondere eine Dimethylamino- oder Methylamino-Gruppe;
 R₄ eine $(-\text{CH}_2)_m$ -Gruppe, eine $(-\text{CH}_2)_1-\text{CHOH}$ -Gruppe oder eine

60



mit m = 0–6 und 1 = 0–5; und

- 65 R₅ eine $(-\text{CH}_2)_n$ -Gruppe, eine $-\text{CHOH}-(-\text{CH}_2)_{n-1}$ -Gruppe oder eine



mit n = 3–6.

5

Das erfindungsgemäße pharmazeutische Präparat, das mindestens einen Wirkstoff der vorstehend wiedergegebenen Formel I aufweist, zeigt ein stark entzündungshemmende Wirksamkeit, die sich insbesondere für die Behandlung von chronisch entzündlichen Prozessen und vorzugsweise zur Behandlung von Erkrankungen des rheumatischen Formmenkreises eignet.

10

Diese entzündungshemmende Wirksamkeit ist auf eine ausgeprägte Leukotrien-A₄-Hydrolasehemmende Aktivität zurückzuführen. Diese Leukotrien-A₄-Hydrolase steuert die Biosynthese des Leukotriens B₄ aus Leukotrien A₄, einem Metabolit der Arachidonsäure. Somit können insbesondere solche krankhaften Prozesse besonders wirksam gehemmt werden, die in einem Überangebot des Leukotriens B₄ ihre Ursache haben. Hierzu gehören insbesondere Psoriasis und andere Hautkrankheiten, entzündliche Darmläsionen, insbesondere des Dünndarmes, rheumatische Arthritis, Allergien und Asthma.

15

Wie festgestellt wurde, bewirken die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Produkte eine ausgeprägte LTA₄-Hydrolasehemmung, wie dies im einzelnen auch anhand der nachfolgend wiedergegebenen Tabelle 1 zu entnehmen ist.

20

Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Präparate können enteral, so zum Beispiel oral oder rektal, sowie parenteral verabreicht werden. Vorteilhafterweise wird das erfindungsgemäße pharmazeutische Präparat in der Form von Einzeldosen gegeben, wobei die jeweilige Anwendungskonzentration üblicherweise zwischen 1 mg und 500 mg pro Dosis, vorzugsweise zwischen 10 mg und 150 mg pro Dosis liegt. Hierbei kann ein derartiges Präparat als Tablette, Dragee, Kapsel, Suppositorium, Granulat, Lösung, Emulsion oder Suspension verabreicht werden.

25

Vorteilhafte Ausführungsformen der erfindungsgemäßen Verbindungen sowie der erfindungsgemäßen Verfahren sind in den Unteransprüchen angegeben.

Die Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen sowie die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen werden nachfolgend anhand von Ausführungsbeispielen näher erläutert. Die in den Ausführungsbeispielen angegebenen Schmelzpunkte wurden mit einem Büchi 510-Schmelzpunktbestimmungsapparat gemessen und sind nicht korrigiert. Die IR-Spektren wurden mit einem Gerät MAT-311-A aufgenommen.

30

Zur Bestimmung der LTA₄-Hydrolasehemmung und der LTB₄-Produktion wurden nach Standardmethoden isolierte Schweinegranulozyten verwendet. 1×10^6 Zellen/ml wurden in Ca²⁺-haltigem Phosphatpuffer suspendiert und in Anwesenheit der Testsubstanz mit Arachidonsäure und Calcium-Ionophor A 23 187 inkubiert. Nach fünf Minuten wurden die von der Arachidonsäure abstammenden Produkte aus dem angesäuerten Inkubationsmedium extrahiert und mit einem für die Trennung der 5,12-Dihydroxyeicosatetraensäuren geeigneten Laufmittel mittels HPLC getrennt (P. Kuhl et al., Prostaglandins 28, S. 783, 1984).

35

Tabelle 1

40

Hemmung der Leukotrien-B₄-Bildung der erfindungsgemäßen Verbindungen bei einer Konzentration von 20 µmol/l

Verbindung gemäß Beispiel	Hemmung %	
1	100	
8	73	
10	100	
11	68	

Beispiel 1

55

7-[5-(3-Phenylpropyl)-3-thienyl]-heptansäure

a) 7-(3-Thienyl)-heptansäureethylester

In eine Lösung von 41,5 g 7-(3-Thienyl)-heptansäure (Bull. Soc. Chim. Fr. 1970 (1), 308 – 316) in 600 ml Ethanol wurde bei 0°C Chlorwasserstoff bis zur Sättigung eingeleitet (2 Stunden). Anschließend wurde eingeeengt, der Rückstand in 300 ml Diethylether gelöst, mit je 200 ml Wasser, gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt.

60

Ausbeute: 44,3 g (94%) Öl.

65

b) 7-[5-(1-Oxo-3-phenyl-propyl)-3-thienyl]-heptansäureethylester

Methode A

Zu einer Lösung von 44 g 7-(3-Thienyl)-heptansäureethylester in 200 ml 1,2-Dichlorethan wurde bei 5°C in 30 Minuten eine Mischung aus 57,3 g Zinntrichlorid und 200 ml 1,2-Dichlorethan zugetropft. Anschließend wurde bei 5°C in 2,5 Stunden eine Lösung von 31 g 3-Phenylpropionsäurechlorid in 200 ml 1,2-Dichlorethan zugetropft. Nach weiteren 30 Minuten bei 10°C wurde die Reaktionsmischung auf 1 l Eiswasser gegeben. Nach Phasentrennung wurde die Wasserphase zweimal mit je 250 ml Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden mit je 300 ml Wasser, gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und nochmals mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie (Kieselgel; Diethylether/Petrolether 10/90) gereinigt.

Ausbeute: 18,2 g (27%) Öl (polarere Komponente).

10

Methode B

I) 7-(2-Bromo-3-thienyl)-heptansäureethylester

13 8,1 g 7-(3-Thienyl)-heptansäureethylester wurden in 40 ml Essigsäure/Chloroform 1/1 vorgelegt. 6,34 g N-Bromsuccinimid (in 25 ml Essigsäure/Chloroform 1/1 suspendiert) wurden auf einmal zugegeben. Die weiße Suspension wurde 2 Minuten nachgerührt. Anschließend wurde 40 ml Wasser zu dem Reaktionsgemisch zugegeben. Die organische Phase wurde getrennt, mit 25 ml 5%iger Natriumhydroxidlösung und sechsmal mit je 30 ml Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum abgedampft.

20 Ausbeute: 10 g (92,8%) Öl.

II) 7-(2-Bromo-5-(3-phenylpropanoyl)-3-thienyl)-heptansäureethylester

Zu einer Mischung aus 19,2 g 7-(2-Bromo-3-thienyl)-heptansäureethylester, 12,2 g 3-Phenylpropansäurechlorid und 350 ml 1,2-Dichlorethan wurden in 1,25 Stunden bei -5°C 27,7 g Zinntrichlorid (gelöst in 150 ml 1,2-Dichlorethan) zugetropft. Anschließend wurde 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach Hydrolysieren mit 300 ml Eiswasser wurden die Phasen getrennt und die Wasserphase wurde zweimal mit je 200 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal mit je 150 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wurde durch Flashsäulenchromatographie (Kieselgel 30 – 60 µm; Hexan/Essigsäureethylester 95/5) gereinigt.

Ausbeute: 16,6 g (61%) Öl.

III) 7-(5-(3-Phenylpropanoyl)-3-thienyl)-heptansäureethylester

33 30,2 g 7-(2-Bromo-5-(3-phenylpropanoyl)-3-thienyl)-heptansäureethylester, 9,1 ml Essigsäure und 28,3 ml Wasser wurden vorgelegt. Anschließend wurden 24,3 g Zink-Pulver spatelweise zugegeben. Die Mischung wurde 20 Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt, mit noch 1,4 g Zink-Pulver versetzt und 4 Stunden bei Raumtemperatur weitergerührt. Anschließend wurde die Mischung mit 450 ml Diethylether versetzt, 1 Stunde bei Raumtemperatur nachgerührt, über Kieselgur abgesaugt und mit Diethylether nachgewaschen. Die organische Phase wurde bis pH ca. 3 mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum abgedampft. Der Rückstand wurde durch Flashsäulenchromatographie (Kieselgel 30 – 60 µm; n-Hexan/Aceton 10/5) gereinigt.

Ausbeute: 10,3 g (50%) Öl.

IV) 7-[5-(3-Phenylpropyl)-3-thienyl]-heptansäure

Eine Mischung aus 10,3 g 7-[5-(1-Oxo-3-phenylpropyl)-3-thienyl]-heptansäure, 2,9 g Hydrazinhydrat, 70 ml Triethylenglykol und 6,2 g Kaliumhydroxid wurde 3 Stunden auf 210°C erhitzt. Danach wurde langsam ein Gemisch aus Hydrazin und Wasser abdestilliert (1 Stunde). Nach Abkühlen wurde mit 150 ml Eiswasser hydrolysiert, mit Salzsäure angesäuert und 3 mal mit je 100 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit je 100 ml Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt.

Ausbeute: 8,4 g (92%). Öl.

IR: 1708 cm⁻¹.

55

Beispiel 2

7-[5-(1-Oxo-3-phenyl-propyl)-3-thienyl]-heptansäure

Eine Mischung aus 11 g 7-[5-(1-Oxo-3-phenyl-propyl)-3-thienyl]-heptansäureethylester (Bsp. 1b), 3,6 g Natriumhydroxid und 250 ml Ethanol wurde 2 Stunden bei 60°C gerührt. Nach Abkühlung wurde das Lösungsmittel abdestilliert, der Rückstand in 300 ml Wasser aufgenommen, mit 1N Salzsäure auf pH 5 eingestellt und zweimal mit je 200 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten Etherphasen wurden mit 150 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt.

Ausbeute: 8,2 g (80%). Weiße Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 56°C

65 IR (KBR): 1655cm⁻¹, 1699cm⁻¹.

Beispiel 3

7-Oxo-7-[2-methyl-5-(3-phenylpropyl)-3-thienyl]-heptansäure

a) 5-Methyl-2-(1-oxo-3-phenylpropyl)-thiophen

5

Analog Beispiel 1b) Methode B II) aus:

100 g 2-Methylthiophen
 172 g 3-Phenylpropionsäurechlorid
 320 g Zinntetrachlorid
 700 ml 1,2-Dichlorethan

10

Reinigung durch Destillation.

Ausbeute: 148 g (64%), $K_{p,02\text{mbar}} = 140 - 145^\circ\text{C}$.

b) 5-Methyl-2-(3-phenylpropyl)-thiophen

15

Analog Beispiel 1c) aus:

147 g 5-Methyl-2-(1-oxo-3-phenylpropyl)-thiophen
 120 ml Hydrazinhydrat
 700 ml Triethyenglykol
 144 g Kaliumhydroxid
 Reinigung durch Destillation

20

Ausbeute: 116,4 g (84%), $K_{p,04\text{mbar}} = 102 - 105^\circ\text{C}$.

c) 7-Oxo-7-[2-methyl-5-(3-phenyl-propyl)-3-thienyl]-heptansäureethylester

25

Analog Beispiel 1b) Methode B II) aus:

14,3 g 5-Methyl-2-(3-phenylpropyl)-thiophen
 13,6 g Heptandisäure-ethylester-chlorid
 100 ml 1,2-Dichlorethan
 20,6 g Zinntetrachlorid
 Reinigung durch viermalige Säulenchromatographie (Kieselgel; Dichlormethan; Zurückführung der Mischfraktionen).

30

Ausbeute: 10 g (39%) (polarere Komponente). Öl.

35

d) 7-Oxo-7-[2-methyl-5-(3-phenylpropyl)-3-thienyl]-heptansäure

Eine Mischung aus 9,9 g 7-Oxo-7-[2-methyl-5-(3-phenylpropyl)-3-thienyl]-heptansäureethylester, 60 ml Ethanol und 31 ml 1N-Natronlauge wurde 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Einengen wurde der Rückstand in 200 ml Wasser aufgenommen und zweimal mit je 100 ml Diethylether extrahiert; die Etherphasen wurden verworfen. Die Wasserphase wurde mit Salzsäure angesäuert und zweimal mit je 200 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 150 ml Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt.
 Ausbeute: 8,2 g (89%) Öl.

40

45

Beispiel 4

7-[2-Methyl-5-(3-phenylpropyl)-3-thienyl]-heptansäure

Analog Beispiel 1c) aus:

6,8 g 7-Oxo-7-[2-methyl-5-(3-phenylpropyl)-3-thienyl]-heptansäure (Beispiel 3)
 3,6 ml Hydrazinhydrat
 80 ml Triethyenglykol
 5,3 g Kaliumhydroxid
 Ausbeute: 4,3 g (66%). Öl
 IR: 1708 cm^{-1} .

50

55

Beispiel 5

2-Methyl-7-[2-methyl-5-(3-phenylpropyl)-3-thienyl]-7-oxo-heptansäureethylester

60

Analog Beispiel 1b) Methode B II) aus:

12 g 5-Methyl-2-(3-phenylpropyl)-thiophen (Beispiel 3b)
 12,2 g 6-Chlorformyl-2-methyl-hexansäureethylester
 (J-A-C-S. 70, 3206 (1948))
 100 ml 1,2-Dichlorethan
 17,5 g Zinntetrachlorid
 Reinigung durch zweimalige Säulenchromatographie (Kieselgel; Dichlormethan; Zurückführung der Mischfraktionen).

65

tionen).

Ausbeute: 2,8 g (12,5%) (polarere Komponente) Öl.

IR: 1673 cm⁻¹, 1731 cm⁻¹.

5

Beispiel 6

7-[5-(1-Hydroxy-3-phenylpropyl)-3-thienyl]-heptansäure

- 10 Eine Mischung aus 3,8 g 7-[5-(1-Oxo-3-phenyl-propyl)-3-thienyl]-heptansäure (Beispiel 2), 30 ml 1N-Natronlauge, 2,5 ml Wasser und 0,85 g Natriumborhydrid wurde 60 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde mit 100 ml Wasser verdünnt und mit verdünnter Salzsäure auf pH 5 eingestellt. Die Mischung wurde zweimal mit je 150 ml Diethylether extrahiert, die vereinigten Etherphasen wurden dreimal mit je 100 ml Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie (Kieselgel; Diethylether) gereinigt.
- 15 Ausbeute: 2,3 g (60%) Öl.
IR: 1708 cm⁻¹.

Beispiel 7

20 7-[5-(2-Phenylethyl)-3-thienyl]-heptansäure

a) 7-[2-(1-Oxo-2-phenylethyl)-3-thienyl]-heptansäureethylester

- Analog Beispiel 1b) Methode A aus:
- 25 8 g 7-(3-Thienyl)-heptansäureethylester (Beispiel 1a))
10,2 g Zinn-tetrachlorid
5,1 g Phenylsäurechlorid
80 ml 1,2-Dichlorethan.
Reinigung durch Flashsäulenchromatographie (Kieselgel 30 – 60 µm; Diethylether/Petrolether 15/85).
- 30 Ausbeute: 2,9 g (24%) Öl (polarere Komponente).

b) 7-[5-(2-Phenylethyl)-3-thienyl]-heptansäure

- Analog Beispiel 1c) aus:
- 35 2,9 g 7-[2-(1-Oxo-2-phenylethyl)-3-thienyl]-heptansäureethylester
0,81 ml Hydrazinhydrat
20 ml Triethylenglykol
1,8 g Kaliumhydroxid.
Reinigung durch Flashsäulenchromatographie (Kieselgel 30 – 60 µm; n-Hexan/Essigsäureethylester 6/4).
- 40 Ausbeute: 2,2 g (85%). Weißer Feststoff mit einem Schmelzpunkt von 57°C.
IR (KBr) = 1709 cm⁻¹.

Beispiel 8

45 7-[5-(3-(4-Chlorphenyl)-propyl)-3-thienyl]-heptansäure

a) 7-[5-(3-(4-Chlorphenyl)-1-oxo-propyl)-3-thienyl]-heptansäureethylester

- Analog Beispiel 1b) Methode A aus:
- 50 8 g 7-(3-Thienyl)-heptansäureethylester (Beispiel 1a))
10,4 g Zinn-tetrachlorid
6,8 g 3-(4-Chlorphenyl)-propionsäurechlorid
80 ml 1,2-Dichlorethan.
Reinigung durch Flashsäulenchromatographie (Kieselgel 30 – 60 µm; Diethylether/Petrolether 15/85).
- 55 Ausbeute: 3,7 g (28%) Öl (polarere Komponente).

b) 7-[5-(3-(4-Chlorphenyl)-propyl)-3-thienyl]-heptansäure

- Analog Beispiel 1c) aus:
- 60 3,7 g 7-[5-(3-(4-Chlorphenyl)-1-oxo-propyl)-3-thienyl]-heptansäureethylester
1 g Hydrazinhydrat
2,1 Kaliumhydroxid
25 ml Triethylenglykol
Reinigung durch Flashsäulenchromatographie (Kieselgel 30 – 60 µm; Hexan/Essigsäureethylester 6/4).
- 65 Ausbeute: 2,1 g (63%) weißer Feststoff mit einem Schmelzpunkt von 54°C
IR (KBr): 1696 cm⁻¹.

Beispiel 9

7-[5-[3-(4-Methoxyphenyl)-propyl]-3-thienyl]-heptansäure

a) 7-[5-[3-(4-Methoxyphenyl)-1-oxo-propyl]-3-thienyl]-heptansäureethylester

5

Analog Beispiel 1b) Methode A aus:

8 g 7-(3-Thienyl)-heptansäureethylester (Beispiel 1a))

10,4 g Zinntetrachlorid

6,7 g 3-(4-Methoxyphenyl)-propionsäurechlorid

10

80 ml 1,2-Dichlorethan.

Reinigung durch Flashsäulenchromatographie (Kieselgel 30 – 60 µm; Diethylether/Petrolether 15/85). Ausbeute: 2,7 g (20%) Öl (polarere Komponente).

b) 7-[5-[3-(4-Methoxyphenyl)-propyl]-3-thienyl]-heptansäure

15

Analog Beispiel 1c) aus:

2,7 g 7-[5-[3-(4-Methoxyphenyl)-1-oxo-propyl]-3-thienyl]-heptansäureethylester

0,7 g Hydrazinhydrat

1,6 Kaliumhydroxid

20

18 ml Triethylenglykol.

Reinigung durch Flashsäulenchromatographie (Kieselgel 30 – 60 µm; Hexan/Essigsäureethylester/Essigsäure 6/4/0,05). Die unpolarere Komponente wurde aus n-Pantan-Diethylether umkristallisiert. Ausbeute: 0,15 g (6%). Weiße Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 52°C.

Beispiel 10

25

7-[5-[3-(4-Hydroxyphenyl)-propyl]-3-thienyl]-heptansäure

Analog Beispiel 1c) aus:

2,7 g 7-[5-[3-(4-Methoxyphenyl)-1-oxo-propyl]-3-thienyl]-heptansäureethylester (Beispiel 9a))

30

0,7 g Hydrazinhydrat

1,6 Kaliumhydroxid

18 ml Triethylenglykol

Reinigung durch Flashsäulenchromatographie (Kieselgel 30 – 60 µm; Hexan/Essigsäureethylester/Essigsäure 6/4/0,05).

35

Ausbeute: 1,4 g (60%) (polarere Komponente). Weißer Feststoff mit einem Schmelzpunkt von 73°C. IR (KBr): 1699 cm⁻¹.

Beispiel 11

40

7-(5-Benzyl-3-thienyl)-heptansäure

a) 7-(5-Benzoyl-2-bromo-3-thienyl)-heptansäureethylester

45

Analog Beispiel 1b) Methode B II) aus:

4,5 g 7-(2-Bromo-3-thienyl)-heptansäureethylester

(Beispiel 1b) Methode B II))

2 g Benzoylchlorid

50

4,4 g Zinntetrachlorid

250 ml Dichlorethan

8 ml Nitromethan

Das Zinntetrachlorid wurde bei Raumtemperatur zugetropft.

Reinigung durch Flashsäulenchromatographie (Kieselgel 30 – 60 µm; Hexan/Essigsäureethylester 95/5).

Ausbeute: 2,4 g (41%). Öl.

55

b) 7-(5-Benzoyl-3-thienyl)-heptansäureethylester

Analog Beispiel 1b) Methode B III) aus:

2,4 g 7-(5-Benzoyl-2-bromo-3-thienyl)-heptansäureethylester

60

3,5 g Zink-Pulver

4 ml Wasser

1,3 ml Essigsäure

Reinigung durch Flashsäulenchromatographie (Kieselgel 30 – 60 µm; Hexan/Aceton 93/7).

Ausbeute: 1,3 g (66%). Rohes Öl.

65

c) 7-(5-Benzyl-3-thienyl)-heptansäure

Analog Beispiel 1c) aus:

1,2 g 7-(5-Benzoyl-3-thienyl)-heptansäureethylester

5 0,36 g Hydrazinhydrat

0,78 Kaliumhydroxid

3 ml Triethylenglykol

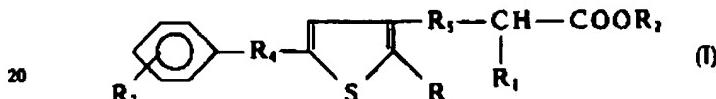
Reinigung durch Flashsäulenchromatographie (Kieselgel 30–60 µm; Hexan/Essigsäureethylester 6/4). Der Rückstand wurde aus Hexan/Essigsäureethylester umkristallisiert.

10 Ausbeute: 0,45 g (42,8%). Weiße Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 63–64°C.

IR (KBr): 1700 cm⁻¹.

Patentansprüche

15 1. (5-(ω-Arylalkyl)-3-thienyl)alkansäuren, ihre Salze und/oder ihre Derivate der allgemeinen Formel I



worin

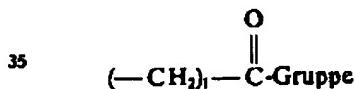
R Wasserstoff oder eine Methylgruppe;

25 R₁ Wasserstoff oder eine Methylgruppe;

R₂ Wasserstoff, eine Alkygruppe, insbesondere eine Methyl- oder Ethylgruppe, eine Arylgruppe, insbesondere eine Phenylgruppe, oder ein Alkalimetall, insbesondere Natrium oder Kalium;

30 R₃ Wasserstoff, Halogen, eine Hydroxy-, eine Methoxy-, eine Trihalogenmethyl-, insbesondere eine Trifluormethyl-Gruppe, eine Nitro-, eine Amino- oder eine Alkylamino-Gruppe, insbesondere eine Dimethylamino- oder Methylaminogruppe;

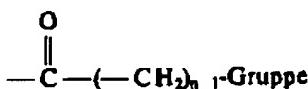
R₄ eine (–CH₂)_m-Gruppe, eine (–CH₂)₁-Gruppe oder eine



mit m = 0–6 und 1 = 0–5; und

R₅ eine (–CH₂)_n-Gruppe, eine –CHOH–(–CH₂)_{n–1}-Gruppe oder eine

40



45

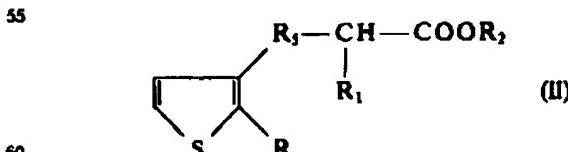
mit n = 3–6 bedeuten.

2. Alkansäure nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die [5-(ω-Aryl-alkyl)-3-thienyl]-alkansäure eine Pentan-, Hexan-, Heptan- oder Octansäure ist.

3. Alkansäurederivat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es ein Alkansäureester, insbesondere ein Methyl- oder Ethylester, ist.

50 4. Verfahren zur Herstellung der Alkansäure nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet,

a) daß man Thiophenalkansäureverbindungen der allgemeinen Formel II



60

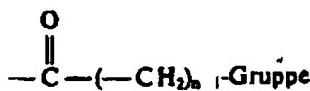
worin

R Wasserstoff oder eine Methylgruppe;

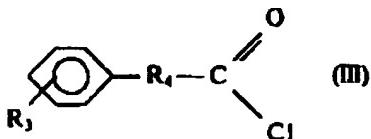
R₁ Wasserstoff oder eine Methylgruppe;

65 R₂ eine Alkygruppe, insbesondere eine Methyl- oder Ethylgruppe, oder eine Arylgruppe, insbesondere eine Phenylgruppe;

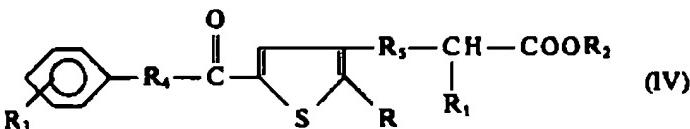
R₃ eine (–CH₂)_n-Gruppe, eine –CHOH–(–CH₂)_{n–1}-Gruppe oder eine



5
mit $n = 3-6$ bedeuten,
in einer Friedel-Crafts-Reaktion mit einem Säurechlorid der allgemeinen Formel III



10
acyliert, worin
R₃ Wasserstoff, Halogen, eine Hydroxy-, eine Methoxy-, eine Trihalogenmethyl-, insbesondere eine Trifluormethyl-Gruppe, eine Nitro-, eine Amino- oder Alkylamino-Gruppe, insbesondere eine Dimethylamino- oder Methylaminogruppe;
R₄ eine $(-\text{CH}_2)_n$ -Gruppe mit $1 = 0-5$ bedeutet,
b) und daß man den entstandenen Ester der Formel IV



15
zur entsprechenden Alkansäure hydrolysiert, wobei in Formel IV R, R₁, R₂, R₃, R₄ und R₅ die in den Formeln II und III angegebenen Bedeutungen haben.

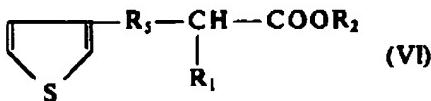
20
5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß man den Alkansäureester der Formel IV oder die hieraus hergestellte Alkansäure derart reduziert, daß die in 5-Stellung am Thiophenring befindliche Carbonylgruppe zur $-\text{CH}_2$ -Gruppe umgewandelt wird.

25
6. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Reduktion nach Wolff-Kishner oder Huang-Minlon mit Hydrazin durchführt.

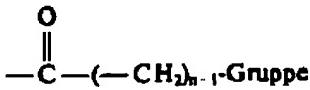
30
7. Verfahren nach einem der Ansprüche 4 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß man die Alkansäure verestert oder aus der Alkansäure durch Zugabe einer Alkalilaugе das entsprechende Salz herstellt.

35
8. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß man den Alkansäureester der Formel IV oder die hieraus hergestellte Alkansäure mit Natriumborhydrid derart reduziert, daß die in 5-Stellung am Thiophenring befindliche Carbonylgruppe in eine CHOH -Gruppe umgewandelt wird.

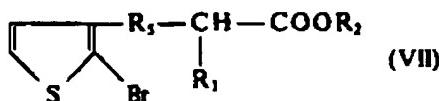
40
9. Verfahren zur Herstellung der Alkansäure nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet,
a) daß man eine Thiophenverbindung der allgemeinen Formel VI



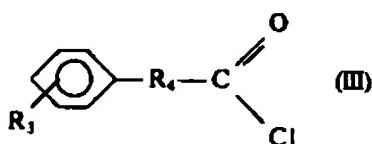
45
worin
R₁ Wasserstoff oder eine Methylgruppe;
R₂ eine Alkylgruppe, insbesondere eine Methyl- oder Ethylgruppe, oder eine Arylgruppe, insbesondere eine Phenylgruppe;
R₅ eine $(-\text{CH}_2)_n$ -Gruppe, eine $-\text{CHOH}\text{---}(-\text{CH}_2)_{n-1}$ -Gruppe oder eine



50
mit $n = 3-6$ bedeuten,
mit N-Bromsuccinimid zu einer Verbindung der allgemeinen Formel VII bromiert,



b) daß man die Verbindung gemäß der Formel VII in einer Friedel-Crafts-Acylierung mit einem Säurechlorid der Formel III acyliert,



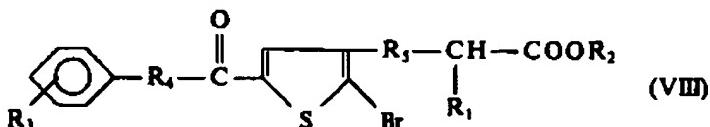
worin

R_3 Wasserstoff, Halogen, eine Hydroxy-, eine Methoxy-, eine Trihalogenmethyl-, insbesondere eine Trifluormethyl-Gruppe, eine Nitro-, eine Amino- oder eine Alkylamino-Gruppe, insbesondere eine Dimethylamino- oder Methylaminogruppe; und

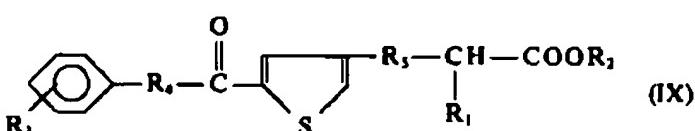
R_4 eine $(-\text{CH}_2)_l$ -Gruppe mit $l = 0-5$;

bedeutet, und

c) daß man anschließend die hierbei entstandene Verbindung der allgemeinen Formel VIII



mit Zink in essigsaurer Lösung unter Ausbildung der Verbindung gemäß Formel IX debromiert,



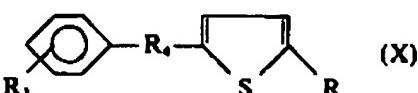
wobei R_1 , R_2 und R_3 in den Formeln IX, VIII und VII die in der Formel VI angegebene Bedeutung und R_3 sowie R_4 die in der Formel III angegebene Bedeutung besitzen.

10. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß man die Verbindung gemäß Formel IX einer Reduktion nach Wolff-Kishner oder Huang-Minlon derart unterwirft, daß die in 5-Stellung am Thiophenring befindliche Carbonylgruppe zur $-\text{CH}_2$ -Gruppe umgewandelt wird.

11. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß man die Verbindung der Formel IX einer Reduktion mit Natriumborhydrid derart unterwirft, daß die in 5-Stellung am Thiophenring befindliche Carbonylgruppe in eine CHOH -Gruppe umgewandelt wird.

12. Verfahren nach einem der Ansprüche 9 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß man die Verbindung der Formel IX zur entsprechenden Säure hydrolysiert, durch Umsetzung mit einer Lauge das Salz herstellt oder umestert.

13. Verfahren zur Herstellung der Alkansäure nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet,
a) daß man eine Arylalkylthienylverbindung der allgemeinen Formel X,



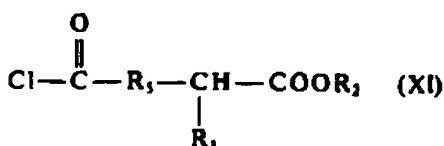
worin

R eine Methylgruppe;

R_3 Wasserstoff, Halogen, eine Hydroxy-, eine Methoxy-, eine Trihalogenmethyl-, insbesondere eine Trifluormethyl-Gruppe, eine Nitro-, eine Amino- oder eine Alkylamino-Gruppe, insbesondere eine Dimethylamino- oder Methylaminogruppe; und

R_4 eine $(-\text{CH}_2)_m$ -Gruppe mit $m = 0-6$ bedeuten,

in einer Friedel-Crafts-Reaktion mit einem Säurechlorid der allgemeinen Formel XI acyliert,

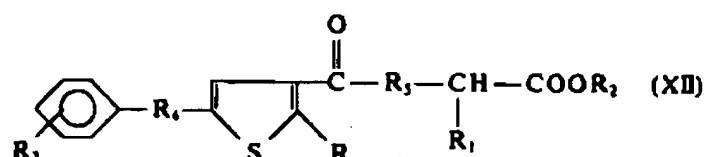


5

worin

 R_1 Wasserstoff oder eine Methylgruppe; R_2 eine Alkylgruppe, insbesondere eine Methyl- oder Ethylgruppe, oder eine Arylgruppe, insbesondere eine Phenylgruppe; R_3 eine $(-\text{CH}_2)_{n-1}$ -Gruppe mit $n = 3-6$ bedeuten, und
b) daß man die entstandene Verbindung der Formel XII

10



15

20

zur entsprechenden Säure hydrolysiert, wobei R , R_1 , R_3 , R_4 und R_5 in Formel XII die in den Formeln X und XI angegebenen Bedeutungen besitzen.14. Verfahren nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß man die Verbindung gemäß Formel XII mit Hydrazin in Gegenwart von Alkalihydroxid unter den üblichen Bedingungen einer Wolff-Kishner oder Huang-Minlon-Reduktion derart reduziert, daß die in 3-Stellung befindliche Carbonylgruppe zur entsprechenden CH_2 -Gruppe reduziert wird.

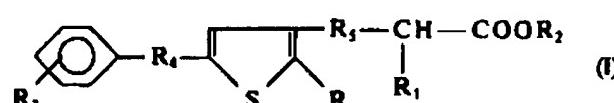
25

15. Verfahren nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß man die Verbindung gemäß Formel XII einer Reduktion mit Natriumborhydrid unterwirft, derart, daß die Carbonylgruppe in 3-Stellung in eine CHOH -Gruppe umgewandelt wird.

30

16. Pharmazeutisches Präparat, dadurch gekennzeichnet, daß es als pharmazeutischen Wirkstoff mindestens eine Verbindung der Formel I

35



40

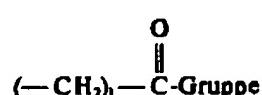
neben üblichen pharmazeutischen Hilfs- und/oder Trägerstoffen enthält, worin

 R Wasserstoff oder eine Methylgruppe; R_1 Wasserstoff oder eine Methylgruppe; R_2 Wasserstoff, eine Alkylgruppe, insbesondere eine Methyl- oder Ethylgruppe, eine Arylgruppe, insbesondere eine Phenylgruppe, oder ein Alkalimetall, insbesondere Natrium oder Kalium;

45

 R_3 Wasserstoff, Halogen, eine Hydroxy-, eine Methoxy-, eine Trihalogenmethyl-, insbesondere eine Trifluormethyl-Gruppe, eine Nitro-, eine Amino- oder eine Alkylamino-Gruppe, insbesondere eine Dimethylamino- oder Methylaminogruppe; R_4 eine $(-\text{CH}_2)_m$ -Gruppe, eine $(-\text{CH}_2)_l-\text{CHOH}$ -Gruppe oder eine

50



55

mit $m = 0-6$ und $l = 0-5$; und R_5 eine $(-\text{CH}_2)_n$ -Gruppe, eine $-\text{CHOH}-(-\text{CH}_2)_{n-1}$ -Gruppe oder eine

60

mit $n = 3-6$ bedeuten.

17. Pharmazeutisches Präparat nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß es die mindestens eine Verbindung der Formel I in einer Konzentration zwischen 1 mg und 500 mg, vorzugsweise in einer Konzentration zwischen 10 mg und 150 mg, pro Dosis aufweist.

65

18. Verwendung des pharmazeutischen Präparates nach Anspruch 16 oder 17 als Hemmer der LTB₄-Bio-

synthese durch Inhibition der LTA₄-Hydrolase bei allen Erkrankungen, an denen Leukotriene B₄ beteiligt ist.
19. Verwendung des pharmazeutischen Produktes nach Anspruch 16 oder 17 zur Behandlung von entzündlichen Hauterkrankungen oder Hautreizungen, insbesondere von Ekzemen, Psoriasis und/oder Aknen.
20. Verwendung des pharmazeutischen Präparates nach Anspruch 16 oder 17 zur Behandlung von Arthritis.
21. Verwendung des pharmazeutischen Präparates nach Anspruch 16 oder 17 zur Behandlung von Asthma oder Rhinitis.
22. Verwendung des pharmazeutischen Präparates nach Anspruch 16 oder 17 zur Behandlung von entzündlichen Darmerkrankungen.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.